Glynuvia Plus

50 /500, 50/850, 50/1000mg

Film Coated Tablets

COMPOSITION:

Glynuvia Plus 50/500: Each film coated tablet contains sitagliptin phosphate monohydrate equivalent to50 mg sitagliptin and 500 mg metformin hydrochloride. Excipients used: Microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, sodium lauryl sulfate, Sodium stearyl fumarate, Opadry light pink.

Glynuvia Plus 50/850: Each film coated tablet contains sitagliptin phosphate monohydrate equivalent to 50 mg sitagliptin and 850 mg metformin hydrochloride. Excipients used: Microcrystalline cellulose, Polyvinylpyrrolidone, sodium lauryl sulfate, Sodium stearyl fumarate, Opadry white.

Glynuvia Plus 50/1000: Each film coated tablet contains sitagliptin phosphate monohydrate equivalent to50 mg sitagliptin and 1000 mg metformin hydrochloride. Excipients used: Microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, sodium lauryl sulfate, Sodium stearyl fumarate, Opadry dark pink.

Le 344

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES:

Mechanism of action:

THE DRUG combines two antihyperglycaemic medicinal products with complementary mechanisms of action to improve glycaemic control:

- Sitagliptin phosphate is an orally-active, potent, and highly selective inhibitor of the dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) enzyme. It increases the levels of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), which increase Insulin synthesis and release. GLP-1 also lowers glucagon secretion, reducing hepatic glucose production.
- Metformin is a biguanide with antihyperglycaemic effects that may act via three mechanisms:
  - Reduction of hepatic glucose production by inhibiting gluconeogenesis and glycogenolysis
  - Modestly increasing insulin sensitivity in muscles, leading to improving peripheral glucose uptake and utilisation.
  - Delaying intestinal glucose absorption.

Pharmacokinetics:

Absorption:

Sitagliptin: Following oral administration Sitagliptin was rapidly absorbed, with peak plasma concentrations occurring 1 to 4 hours post-dose The absolute bioavailability of Sitagliptin is approximately 87 %.

Metformin: After an oral dose of Metformin, tmax is reached in 2.5 h. Absolute bioavailability Metformin tablet is approximately 50-60 %, and the Metformin absorption is saturable and incomplete.

Distribution:

Sitagliptin: The mean volume of distribution is approximately 198 litres. The fraction of Sitagliptin reversibly bound to plasma proteins is low (38 %).

Metformin: Vd ranged between 63 – 276 L.

Biotransformation: Sitagliptin and Metformin are primarily eliminated unchanged in urine, and metabolism is a minor pathway.

Excretion:

Sitagliptin: The renal clearance was approximately 350 mL/min. Elimination of Sitagliptin occurs primarily via renal excretion and involves active tubular secretion.

Metformin: Metformin is eliminated by glomerular filtration and tubular secretion. the apparent terminal elimination half-life is approximately 6.5 h.

INDICATIONS:

For adult patients with type 2 diabetes mellitus, THE DRUG is indicated in the following cases:

- As an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control.
- In combination with a sulphonylurea (i.e., triple combination therapy).
- As triple combination therapy with a peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) agonist (i.e., a Thiazolidinedione).
- As add-on to Insulin (i.e., triple combination therapy).

CONTRAINDICATIONS:

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.

Diabetic ketoacidosis, diabetic pre-coma. Moderate and severe renal impairment (creatinine clearance < 60 mL/min). Acute conditions with the potential to alter renal function such as dehydration, severe infection, shock, intravascular administration of iodinated contrast agents.

Acute or chronic disease which may cause tissue hypoxia such as cardiac or respiratory failure, recent myocardial infarction, shock. Hepatic impairment. Acute alcohol intoxication, alcoholism. Breast-feeding.

ADVERSE REACTIONS

Common adverse reactions include hypoglycemia, nausea, flatulence, vomiting. Uncommon reactions such as somnolence, diarrhea, constipation, upper abdominal pain, pruritus may occur. Some adverse reactions were observed more frequently in studies of combination use of Sitagliptin and Metformin with other anti-diabetic medicinal products than in studies of Sitagliptin and Metformin alone. These included hypoglycaemia (frequency very common with sulphonylurea or Insulin), constipation (common with sulphonylurea), peripheral oedema (common with Pioglitazone), and headache and dry mouth (uncommon with Insulin).

DRUG INTERACTIONS:

- Consumption of alcohol and medicinal products containing alcohol should be avoided.
- Cationic medicinal products: that are eliminated by renal tubular secretion (e.g., Cimetidine) may interact with Metformin by competing for common renal tubular transport systems.
- Combination requiring precautions for use : Glucocorticoids, beta-2-agonists, diuretics, and ACE-inhibitors.
- Potent CYP3A4 inhibitors: (i.e., Ketoconazole, Itraconazole, Ritonavir, Clarithromycin) could alter the pharmacokinetics of Sitagliptin in patients with severe renal impairment or ESRD.
- Digoxin: patients at risk of Digoxin toxicity should be monitored for this when Sitagliptin and Digoxin are administered concomitantly.

WARNINGS and PRECAUTIONS:

The drug should not be used in type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Acute pancreatitis

Use of DPP-4 inhibitors has been associated with a risk of developing acute pancreatitis. Patients should be informed of the characteristic symptom of acute pancreatitis: persistent, severe abdominal pain. If pancreatitis is suspected, The drug should be discontinued. Caution should be exercised in patients with a history of pancreatitis.

Lactic acidosis

Lactic acidosis is a very rare, but serious condition that can occur due to Metformin accumulation. The risk factors : poorly controlled diabetes, ketosis, prolonged fasting, excessive alcohol intake, hepatic insufficiency and any conditions associated with hypoxia.

Diagnosis: Lactic acidosis is characterised by acidotic dyspnea, abdominal pain and hypothermia followed by coma. If metabolic acidosis is suspected, treatment with the medicinal product should be discontinued and the patient hospitalised immediately.

Special caution should be exercised in situations where renal function may become impaired, for example when initiating antihypertensive or diuretic therapy or when starting treatment with a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID).

Hypoglycaemia

a reduction in the dose of the sulphonylurea or Insulin may be necessary.

Hypersensitivity reactions

These reactions include anaphylaxis, angioedema, and exfoliative skin conditions including Stevens-Johnson syndrome. If a hypersensitivity reaction is suspected, The drug should be discontinued.

Surgery

As The drug contains Metformin hydrochloride, the treatment should be discontinued 48 hours before elective surgery with general, spinal or epidural anaesthesia.

PREGNANCY and LACTATION

The drug should not be used during pregnancy. The drug must not be used in women who are breast-feeding.

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES:

It should be taken into account that dizziness and somnolence have been reported with Sitagliptin. patients should be alerted to the risk of hypoglycaemia when The drug is used in combination with a sulphonylurea or with Insulin.

DOSAGE and ADMINISTRATION:

The dose should provide Sitagliptin dosed as 50 mg twice daily (100 mg total daily dose) and a dose of Metformin similar to the dose already being taken for patients :

- Inadequately controlled on maximal tolerated dose of Metformin monotherapy.
- switching from co-administration of Sitagliptin and Metformin.
- Inadequately controlled on dual combination therapy with the maximal tolerated dose of Metformin and a sulphonylurea.
- Inadequately controlled on dual combination therapy with the maximal tolerated dose of Metformin and a PPARγ agonist.
- Inadequately controlled on dual combination therapy with insulin and the maximal tolerated dose of Metformin.

But: when the drug is used in combination with sulphonylurea or Insulin :

A lower dose of the sulphonylurea or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycaemia.

Special populations

Renal impairment

The drug should not be used in patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance < 60 mL/min)

Hepatic impairment

The drug must not be used in patients with hepatic impairment

Elderly

The drug should be used with caution as age increases.

Method of administration

The drug should be given twice daily with meals to reduce the gastrointestinal adverse reactions associated with Metformin.

OVERDOSAGE

The most effective method to remove lactate and Metformin is hemodialysis. In the event of an overdose, employ the usual supportive measures, e.g. remove unabsorbed material from the gastro-intestinal tract, employ clinical monitoring, and institute supportive therapy if required.

STORAGE CONDITIONS:

Store at (20° - 25°C), excursions permitted to (15° - 30°C).

PACKAGE:

14 or 28 film coated tablets filled in a plastic bottle in a carton package.

Rev. No: 11705

THIS IS A MEDICAMENT
- The medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instruction is dangerous for you. - Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks. - Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you. - Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.
KEEP THE MEDICAMENT OUT OF THE REACH OF CHILDREN

Council of Arab Health Ministers **Arab Pharmacists Association**

DIAMOND PHARMA – Damascus suburb – Syria

غلينوڤيا بلس

٥٠/٥٠٠ ملغ ، ٥٠/٨٥٠ ملغ ، ٥٠/١٠٠٠ ملغ

مضغوطات ملبسة بالفلم

التركيب و السواغات :

غلينوڤيا بلس ٥٠/٥٠٠: تحوي كل مضغوطة ملبسة بالفيلم على ٥٠ ملغ سيتاغليبتين بشكل سيتاغليبتين فوسفات مونوهيدرات و٥٠٠ ملغ ميتفورمين هيدروكلوريد. السواغات المستخدمة: ميكروكريستالين سيللوز، بولي فينيل بيروليدون، صوديوم لوريل سلفات، صوديوم ستيريل فومارات، أوبادراي زهر فاتح.

غلينوڤيا بلس ٥٠/٨٥٠: تحوي كل مضغوطة ملبسة بالفيلم على ٥٠ ملغ سيتاغليبتين بشكل سيتاغليبتين فوسفات مونوهيدرات و٨٥٠ ملغ ميتفورمين هيدروكلوريد. السواغات المستخدمة: ميكروكريستالين سيللوز، بولي فينيل بيروليدون، صوديوم لوريل سلفات، صوديوم ستيريل فومارات، أوبادراي أبيض.

غلينوڤيا بلس ٥٠/١٠٠٠: تحوي كل مضغوطة ملبسة بالفيلم على ٥٠ ملغ سيتاغليبتين بشكل سيتاغليبتين فوسفات مونوهيدرات و١٠٠٠ ملغ ميتفورمين هيدروكلوريد. السواغات المستخدمة: ميكروكريستالين سيللوز، بولي فينيل بيروليدون، صوديوم لوريل سلفات، صوديوم ستيريل فومارات، أوبادراي زهر غامق.

الخصائص الدوائية:

آلية التأثير:

يجمع هذا الدواء بين مركبين دوائيين خافضين لسكر الدم بآليتي تأثير متكاملتين لتحسين ضبط سكر الدم:

- سيتاغليبتين فوسفات مثبط فعال فمويا، قوي، عالي الانتقائية لأنزيم دي ببتيديل ببتيداز ٤ (DPP-4). يرفع مستويات الببتيد -١ الشبيه بالغلوكاغون (GLP-1) و عديد الببتيد الموجه للأنسولين المعتمد على الغلوكوز (GIP)، مما يزيد من اصطناع و تحرر الأنسولين. يخفض (GLP-1) أيضا من إفراز الغلوكاغون، مما ينقص الإنتاج الكبدي للغلوكوز.
- الميتفورمين هو مركب بيغوانيد له تأثيرات خافضة لسكر الدم و قد يعمل بثلاثة آليات:

- إنقاص الإنتاج الكبدي للغلوكوز بتثبيط استحداث السكر و تحلل الغليكوجين.
- زيادة الحساسية للأنسولين في العضلات بشكل بسيط، مما يؤدي لتحسين قبط الغلوكوز محيطيا و استخدامه.
- تأخير الامتصاص المعوي للغلوكوز.

الحرائك الدوائية:

الامتصاص:

سيتاغليبتين: بعد تناوله فمويا يمتص سيتاغليبتين بسرعة و يصل لتراكيزه البلازمية الأعظمية بعد ١ - ٤ ساعات من أخذ الجرعة، توافره الحيوي المطلق حوالي (٨٧ ٪).

ميتفورمين: يصل ميتفورمين إلى تراكيزه البلازمية الأعظمية بعد ٢,٥ ساعة من إعطاء جرعة فموية منه، يبلغ التوافر الحيوي المطلق لمضغوطة ميتفورمين (٥٠ - ٦٠ ٪) تقريبا، إن امتصاص ميتفورمين قابل للإشباع و غير مكتمل.

التوزع:

سيتاغليبتين: يبلغ حجم التوزع الوسطي حوالي ١٩٨ ليتر. يرتبط قسم ضئيل (٣٨ ٪) من سيتاغليبتين بشكل عكوس ببروتينات البلازما.

ميتفورمين: يتراوح حجم التوزع بين (٦٣ - ٢٧٦) ليتر.

التحول الحيوي: يطرح كل من سيتاغليبتين و ميتفورمين بشكل أساسي بشكل غير متغير في البول، و يعد الاستقلاب طريقا ثانويا.

الإطراح:

سيتاغليبتين: تبلغ التصفية الكلوية لسيتاغليبتين حوالي ٣٥٠ مل/دقيقة. يحدث إطراح سيتاغليبتين بشكل رئيسي عبر الإطراح الكلوي و يتضمن الإفراز النبيبي.

ميتفورمين: يطرح ميتفورمين عن طريق الترشيح الكبيبي والإفراز النبيبي. يبلغ العمر النصفي الانتهائي الظاهري لإطراحه ٦,٥ ساعة تقريبا.

الاستطبابات:

عند المرضى البالغين الذين يعانون من الداء السكري من النمط الثاني، يستخدم هذا الدواء في الحالات التالية:

- بالإضافة إلى الحمية والتمارين الرياضية لتحسين ضبط سكر الدم.
- بالمشاركة مع سلفونيل يوريا (معالجة مشاركة ثلاثية).
- كمعالجة مشاركة ثلاثية مع منبه مستقبل البيروكسيزوم المنشط بالتكاثر النمط غاما (PPARγ) (ثيازوليدينديون).
- إضافة إلى الأنسولين (معالجة مشاركة ثلاثية).

مضادات الاستطباب:

فرط الحساسية للمادة الفعالة أو لأي من السواغات.

الحماض الكيتوني السكري، مقدمات الغيبوبة السكرية. الاعتلال الكلوي المعتدل و الشديد (تصفية الكرياتينين < ٦٠ مل/دقيقة). الحالات الحادة التي يمكن أن تؤثر على الوظيفة الكلوية مثل التجفاف، العدوى الشديدة، الصدمة، الإعطاء الوريدي للعوامل الظليلة الموسومة باليود. الأمراض الحادة أو المزمنة التي قد تسبب نقص تأكسج النسج مثل الفشل القلبي أو التنفسي، احتشاء عضلة قلبية حديث، صدمة. الاعتلال الكبدي. تسمم كحولي حاد، الكحولية. الإرضاع

التأثيرات العكسية:

التأثيرات العكسية الشائعة تشمل انخفاض سكر الدم، غثيان، تطبل البطن، إقياء، قد تحدث تأثيرات غير شائعة مثل النعاس، الإسهال، الإمساك، ألم بطني علوي، حكة.

شوهدت بعض التأثيرات العكسية بتواتر أكبر في الدراسات على استعمال سيتاغليبتين و ميتفورمين بالمشاركة مع الأدوية المضادة للسكري الأخرى من الدراسات على استعمالهما بمفردهما. و هي تتضمن انخفاض سكر الدم (شائع جدا مع السلفونيل يوريا أو الأنسولين)، إمساك (شائع مع السلفونيل يوريا)، وذمة محيطية (شائعة مع البيوغليتازون)، صداع و جفاف بالفم (غير شائع مع الأنسولين).

التداخلات الدوائية:

- يجب تجنب تناول الكحول والأدوية الحاوية على الكحول.
- قد تتداخل الأدوية الشاردية الموجبة التي تطرح بواسطة الإفراز النبيبي الكلوي (مثل السيميتيدين) مع الميتفورمين بالتنافس على أنظمة النقل النبيبي الكلوي الشائعة.
- المشاركات التي تتطلب الحذر عند الاستعمال: الستيروئيدات القشرية السكرية، منبهات بيتا-٢، المدرات، ومثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين.
- من الممكن أن تغير مثبطات السيتوكروم (CYP3A4) القوية (كالكيتوكونازول، إيتراكونازول، ريتونافير، كلاريثرومايسين) من الحرائك الدوائية لسيتاغليبتين عند مرضى الاعتلال الكلوي الشديد أو الفشل الكلوي في مراحله النهائية.
- الديجوكسين: يجب مراقبة سمية الديجوكسين عند المرضى الذين لديهم خطورة لحدوثها عند تناول سيتاغليبتين و الديجوكسين معا.

التحذيرات والاحتياطات:

يجب عدم استعمال الدواء في السكري من النمط الأول أو لعلاج الحماض الكيتوني السكري.

التهاب البنكرياس الحاد

قد يترافق استعمال مثبطات (DPP-4) مع خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد. يجب إخبار المرضى بالعرض المميز لالتهاب البنكرياس الحاد: ألم بطني شديد و مستمر. بحال الشك بحدوث التهاب البنكرياس الحاد، يجب إيقاف الدواء. يجب توخي الحذر عند المرضى الذين لديهم سوابق لحدوث التهاب بالبنكرياس.

الحماض اللبني

الحماض اللبني حالة نادرة جدا لكن خطيرة قد تحدث بسبب تراكم الميتفورمين. عوامل الخطورة: السكري غير المضبوط جيدا، فرط الكيتون، الصيام لفترة طويلة، الاستهلاك المفرط للكحول، القصور الكبدي، وأي حالات تترافق مع نقص أكسجة

التشخيص: يتصف الحماض اللبني بزلة حماضية، ألم بطني وانخفاض حرارة تليها غيبوبة. بحال الشك بحدوث الحماض الاستقلابي يجب إيقاف المعالجة بالدواء و إدخال المريض للمشفى مباشرة.

توخي الحذر بشكل خاص في الحالات التي قد تؤدي لاعتلال الوظيفة الكلوية، كما عند البدء بالعلاج بخافضات الضغط أو المدرات أو البدء بالمعالجة بمضاد التهاب غير ستيروئيدي.

انخفاض سكر الدم

قد يكون من الضروري تخفيض جرعة السلفونيل يوريا أو الأنسولين.

تفاعلات فرط الحساسية

تشمل هذه التفاعلات تأق، وذمة وعائية، و آفات جلدية تقشرية بما فيها متلازمة ستيفن جونسون. بحال الشك بحدوث تفاعل فرط حساسية يجب إيقاف الدواء.

الجراحة

بما أن الدواء يحتوي على الميتفورمين هيدروكلورايد، يجب إيقاف المعالجة قبل ٤٨ ساعة من الجراحة الانتقائية تحت التخدير العام، الشوكي أو فوق الجافية.

الحمل والإرضاع:

يجب عدم استعمال الدواء خلال الحمل. يجب عدم استعمال الدواء من قبل النساء المرضعات.

التأثيرات على القدرة على القيادة واستعمال الآلات:

يجب الأخذ بعين الاعتبار حدوث الدوخة و الدوار عند تناول سيتاغليبتين. يجب تنبيه المرضى إلى خطورة حدوث انخفاض سكر الدم عند استعمال الدواء بالمشاركة مع سلفونيل يوريا أو مع الأنسولين.

الجرعة وطريقة الاستعمال:

يجب أن توفر جرعة الدواء ٥٠ ملغ من سيتاغليبتين مرتين يوميا (الجرعة اليومية الكلية ١٠٠ ملغ) و جرعة من الميتفورمين تماثل الجرعة المتناولة سابقا عند المرضى:

- الذين لا تحقق عندهم الجرعة المتحملة القصوى من الميتفورمين لوحده ضبطا كافيا.
- عند الانتقال من مشاركة كل من سيتاغليبتين و ميتفورمين بشكل منفصل.
- المرضى الذين لا تحقق عندهم المعالجة بالمشاركة الثنائية بالجرعة المتحملة القصوى من الميتفورمين والسلفونيل يوريا ضبطا كافيا.
- المرضى الذين لا تحقق عندهم المعالجة بالمشاركة الثنائية بالجرعة المتحملة القصوى من الميتفورمين و منبه (PPARγ) ضبطا كافيا.
- المرضى الذين لا تحقق عندهم المعالجة بالمشاركة الثنائية بين الأنسولين والجرعة المتحملة القصوى من الميتفورمين ضبطا كافيا.

لكن: عند استعمال الدواء بالمشاركة مع سلفونيا يوريا أو الأنسولين: قد تكون هناك حاجة لتخفيض جرعة السلفونيا يوريا أو الأنسولين لإنقاص خطورة حدوث انخفاض سكر الدم.

فئات خاصة من المرضى:

الاعتلال الكلوي:

يجب عدم استعمال الدواء عند مرضى الاعتلال الكلوي المعتدل أو الشديد (تصفية الكرياتينين < ٦٠ مل/دقيقة).

الاعتلال الكبدي:

يجب عدم استعمال الدواء عند مرضى الاعتلال الكبدي.

كبار السن:

يجب استعمال الدواء بحذر مع التقدم بالعمر

طريقة الإعطاء:

يجب إعطاء الدواء مرتين يوميا مع الوجبات لإنقاص التأثيرات العكسية المعدية المعوية المترافقة مع الميتفورمين.

فرط الجرعة:

الطريقة الأكثر فعالية لإزالة اللاكتات والميتفورمين هي الديال الدموي. بحال فرط الجرعة قم بتطبيق الإجراءات الداعمة المعتادة، مثل إزالة المواد غير الممتصة من القناة المعدية المعوية، وإجراء المراقبة السريرية، و ابدأ بالعلاج الداعم عند الضرورة.

شروط الحفظ والتخزين:

يحفظ في درجة حرارة (٢٠ ° - ٢٥ ° م)، الحدود المسموحة (١٥ ° - ٣٠ ° م).

التعبئة وشكل العبوة:

١٤-٢٨ مضغوطة ملبسة بالفيلم معبأة في علبة بلاستيكية ضمن عبوة كرتونية.

إن هذا الدواء
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر. - اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضره. - لا تقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك. - لا تكرر صرف الدواء بدون وصفة طبية.
لا تترك الأدوية في متناول أيدي الأطفال.

مجلس وزراء الصحة العرب — اتحاد الصيادلة العرب

شركة دياموند فارما – ريف دمشق – سوريا